FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968 N° 830

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

SCHLOTTERER Patrick,

Né le 13 Octobre 1937, à Wittelsheim (Haut-Rhin).

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES GLOMÉRULOPATHIES DITES EXTRA-MEMBRANEUSES.

(Confrontation anatomo-clinique à propos de vingt-six observations).

Président : Mr. P. MILLIEZ, Professeur.

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6e)
1968

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

SCHLOTTERER Patrick,

Né le 13 Octobre 1937, à Wittelsheim (Haut-Rhin).

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES GLOMÉRULOPATHIES DITES EXTRA-MEMBRANEUSES.

(Confrontation anatomo-clinique à propos de vingt-six observations).

Président : Mr. P. MILLIEZ, Professeur.

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6e)
1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART D'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), GIROUD (A.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY (Mlle J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN ..... Georges BROUET

1er ASSESSEUR : ..... Daniel BARGETON
2me ASSESSEUR : ..... Jean GOSSET

I.- PROFESSEURS

1°)- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a)- Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
- -	POLONOVSKI (J.)
- -	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)

MM.

Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- -	DOGNON (A.)
- -	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
- -	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
- -	KUSS (R.)
- -	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
- -	BRICAIRE (H.)
- -	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
-	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétric.	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b)- Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)

MM.

Bactériologie ..... BARBIER (P.)
Biochimie médicale ..... DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale ..... BOURLIERE (F.)
Parasitologie ..... LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale ..... LOEPER (J.)
Physiologie ..... (DEJOURS (P.)
(SCHERRER (J.)
Physique médicale ..... (KELLERSHOHN (L.)
(GOUGEROT (L.)
(ROUCAYROL (J.-Cl.)
(TUBIANA (M.
Radiologie médicale ..... FISCHGOLD (H.)

2°)- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a)- Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique ..... DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) ..... REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais) ..... SOULIE (P.)
- - (Boucicaut) ..... LENEGRE (J.)
Cliniques chirurgicales (Beaujon ..... LORTAT-JACOB (J.-L.)
(- ..... BAUMANN (J.)
(Cochin ..... LEGER (L.)
(Hôtel-Dieu ..... PATEL (J.)
(Saint-Antoine ..... GOSSET (J.)
(Salpêtrière ..... SICARD (A.)
(Tenon ..... OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin) ..... MERLE D'AUBIGNE (R.)
- - - (Foch) ..... PADOVANI (P.)
- - - (Beaujon) ..... CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) ..... FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..... DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laënnec) ..... MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis) ..... DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié) ..... DECOURT (J.)

MM.

Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) ..... LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca) ..... HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) ..... DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) ..... TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) ..... MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) ..... DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais) ..... BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) ..... CASTAIGNE (P.)

Cliniques médicales
(Bicêtre ..... DEPARIS (M.)
(Broussais ..... MILLIEZ (P.)
(Cochin ..... N...
(Hôtel-Dieu ..... BARIETY (M.)
(Pitié ..... DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine ..... CONTE (M.)
(Saint-Antoine ..... KOURILSKY (R.)
(Saint-Antoine ..... BOUDIN (G.)

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..... DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..... MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais) ..... JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu) ..... DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker) ..... HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) ..... DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière) ..... GARCIN (R.)

Cliniques obstétricales
(Baudelocque ..... LACOMME (M.)
(Saint-Antoine ..... MERGER (R.)

Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) ..... VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) ..... OFFRET (G.)
- - (Cochin) ..... BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..... AUBRY (M.)

MM.

Clinique de pédiatrie (Trousseau) ..... MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) ..... THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec) ..... BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) ..... MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..... COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière) ..... SEZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière) ..... CERNEA (P.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ..... ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..... LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal) ..... GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré) ..... JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin) ..... ABOULKER (P.)
- - (Necker) ..... COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) ..... LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin) ..... DOMART (A.)
- - (Lariboisière) ..... BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié) ..... RAMBERT (P.)
- - (Rothschild) ..... WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicale (Broussais) ..... POILLEUX (F.)

b)- Professeurs à titre personnel :

Hématologie ..... (ANDRE (R.)
(BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie ..... GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses ..... BASTIN (R.)
Médecine ..... (AZERAD (E.)
(BOUR (H.)
(CAROLI (J.)
(DREYFUS (B.)
(GROSSIORD (A.)
(LAMBLING (A.)
(LAUNAY (Cl.)
(PAYET (M.)

MM.

Médecine	(PERRAULT (M.)
	(SIGUIER (F.)
	(WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-rhino-laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	(POLONOVSKI (Cl.)
	(ROYER (P.)
Pneumo-phtisiologie	(KREIS (B.)
	(MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	(CARTIER (P.)
	(GONNARD (P.)
	(NORDMANN (J.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	(COURSAGET (J.)
	(GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

MM.

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr.s.ch.

IV.- PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiolog.	SCHWARTZ (D.)

MM

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr. SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONIQUE

A CAROLINE ET CHRISTOPHE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur P. MILLIEZ

Professeur de Clinique médicale

Dans les circonstances difficiles que nous avons traversées, vous avez bien voulu nous accueillir dans votre service. Nous avons pu ainsi bénéficier de votre enseignement tout empreint d'humanisme. Par la suite, votre bonté et votre sollicitude à notre égard ne se sont pas démenties.

Puisse cette thèse être le témoignage de notre respectueuse et profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé G. LAGRUE

Dès mon arrivée dans le service, la clarté et la richesse de votre enseignement m'ont permis de m'initier à la néphrologie.

Plus tard, en me confiant le sujet de ce travail, vous m'avez fait partager votre enthousiasme pour la recherche médicale.

En maintes occasions, vous m'avez témoigné une profonde bienveillance.

Veuillez trouver ici l'expression de mon immense gratitude et de mon respectueux attachement.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. BARIÉTY

Nous vous devons la partie histologique de cette thèse.

Vous nous avez toujours reçu avec joie dans votre laboratoire et vous nous avez fait découvrir les multiples difficultés de l'histologie rénale.

Votre rigueur et votre prudence dans l'interprétation des faits resteront pour nous un exemple.

A MES MAÎTRES DES HÔPITAUX

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES GLOMÉRULOPATHIES DITES EXTRA-MEMBRANEUSES

(CONFRONTATION ANATOMO-CLINIQUE

A PROPOS DE VINGT-SIX OBSERVATIONS)

P L A N

- INTRODUCTION.

- CHAPITRE I :

  Rappel historique
  Classification

- CHAPITRE II :

  Les glomérulopathies dites extra-membraneuses secondaires.

- CHAPITRE III :

  Les glomérulopathies dites extra-membraneuses primitives.

  . Etude clinique :

    Circonstances de découverte
    Facteurs déclenchants
    Terrain particulier

  . Etude biologique

  . Evolution :

    Spontanée
    Traitée

- CONCLUSIONS.

- BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

La pratique systématique de la biopsie rénale a entraîné un démembrement des néphropathies.

Parmi les multiples aspects qu'elle a révélés, figure la glomérulopathie dite à dépôts extra-membraneux (G.E.M.).

Il s'agit d'aspects lésionnels encore mal connus, tant dans leurs stades initiaux que dans leurs stades tardifs ; ceci est dû à leur découverte récente et à leur relative rareté.

C'est pourquoi il nous a paru intéressant, à partir des données histologiques de biopsies rénales effectuées chez des malades suivis dans le service du Professeur MILLIEZ pour syndrome néphrotique, d'étudier les principales manifestations cliniques et biologiques de cette affection et de tenter d'en préciser les modalités évolutives.

H I S T O R I Q U E

1/- BELL, en 1950, remarqua l'épaississement de la membrane basale existant dans certaines néphroses lipoïdiques de l'adulte.

Il caractérisa alors cette lésion par sa diffusion aux anses capillaires de tous les floculus et par son homogénéité. Il proposa pour cette lésion le nom de "glomérulonéphrite membraneuse".

2/- Il fallut ensuite attendre les travaux de JONES (1958) et de CHURG (1959) pour individualiser la glomérulopathie dite extra-membraneuse (G.E.M.) au sein du vaste groupe des glomérulonéphrites membraneuses.

- Ces deux aureurs montrèrent qu'il ne s'agissait pas d'un épaississement de la membrane basale elle-même, mais de la formation de dépôts situés en dehors d'elle.

- En utilisant une coloration spéciale dont l'affinité élective pour la membrane basale fut prouvée par MARINOZZI, ils en donnaient la première description de référence en microscopie optique :

"Les membranes basales colorées en noir sont bordées en dehors par des dépôts bistres parsemés de petites formations argyrophiles en forme de massue à grosse extrémité externe".

Ces formations donnent aux parois épaissies un aspect strié caractéristique.

3/- Puis, l'utilisation du microscope électronique couplée avec les techniques d'imprégnation argentique permit (MAC GREGOR et MORVAT) une analyse plus fine des lésions. Il devint possible de déceler ces formations avant qu'elles ne soient visibles en microscopie optique.

4/- Ainsi, s'appuyant sur ces deux techniques, HAMBURGER et son école publiaient, en 1959, les premières observations françaises de cette néphropathie.

5/- Depuis, l'introduction de l'immunofluorescence, pour l'étude des processus immunitaires au cours des glomérulopathies, a montré que les anti Ig G et anti B_1 C se fixent de façon diffuse sur toutes les parois épaissies de tous les capillaires glomérulaires. Ils dessinent de petites mottes qui correspondraient aux dépôts visibles en microscopie électronique.

CLASSIFICATION DE NOS OBSERVATIONS

I - La glomérulopathie dite extra-membraneuse peut s'observer au cours d'un grand nombre d'affections. Dans ce cas, nous considérerons la G.E.M. comme secondaire, bien qu'il soit impossible d'établir un lien de cause à effet entre la maladie générale et l'atteinte rénale.

De telles lésions peuvent s'observer au cours :

- d'une maladie générale systémique tels:
  - un lupus érythémateux disséminé (L.E.D.),
  - une maladie de Besnier-Boeck-Schaumann (B.B.S.) ;
- d'un désordre circulatoire tel que :
  - l'obstruction des veines rénales,
  - une péricardite,
  - une insuffisance cardiaque ;
- d'une parasitose, telle la loase ;
- d'une maladie infectieuse, telle la syphilis secondaire ;
- d'une maladie métabolique, tel le diabète ;
- d'une intoxication par les sels d'or, les sels de mercure.

II - Lorsque ces principales causes, dont la liste n'est certainement pas close, n'ont pas été retrouvées, nous parlerons de glomérulopathie dite extra-membraneuse primitive.

NOM	PRENOM	SEXE	AGE	DELAIS D'OBSERVATION
CHR...	Marie-Louise	F	11 ans	90 mois N° 1
HEI...	Maryvonne	F	17 ans	78 mois N° 2
VAS...	Claude	M	23 ans	72 mois N° 3
CHA...	Noële	F	51 ans	66 mois N° 4
BOU...	Claudine	F	16 ans	53 mois N° 5
ROG...	Gaston	M	45 ans	48 mois N° 6
ANG...	Daniel	M	26 ans	48 mois N° 7
BAZ...	Maurice	M	41 ans	48 mois N° 8
SCH...	Joëlle	F	17 ans	40 mois N° 9
HER...	Chantal	F	17 ans	32 mois N° 10
GAR...	Christine	F	16 ans	27 mois N° 11
THI...	Roger	M	45 ans	13 mois N° 12
TER...	Annick	F	16 ans	13 mois N° 13
PET...	Jeannine	F	33 ans	12 mois N° 14
NAT...	René	M	59 ans	12 mois N° 15
BRI...	Omer	M	52 ans	12 mois N° 16
SAK...	Bachir	M	34 ans	12 mois N° 17
THU...	André	M	38 ans	12 mois N° 18
ZAV...	Elsa	F	26 ans	5 mois N° 19
JAC...	Colette	F	56 ans	1 mois N° 20

LES GLOMÉRULOPATHIES
DITES EXTRA-MEMBRANEUSES SECONDAIRES

En voici quelques exemples :

OBSERVATION N° 1

Madame Evelyne LEG..., âgée de 22 ans (malade du Professeur GUERIN), a une protéinurie découverte à l'occasion d'un cathétérisme cardiaque en Juillet 1967.

= Outre une C.I.A. connue depuis longtemps, on retiendra dans ses antécédents :

- une amygdalectomie à l'âge de 10 ans,
- une appendicectomie en 1959,
- une thyroïdectomie pour goitre endémique en 1966,
- une allergie à la pénicilline.

Une grossesse s'est déroulée normalement, en 1964-65, sans protéinurie.

= Lors de son hospitalisation à l'Hôpital Cochin, le 22 Novembre 1967, on apprend :

- que la malade souffre d'arthralgies tenaces de l'épaule et de la hanche ;

- que par ailleurs, elle a récemment grossi d'environ 4 kg sans oedème.

A l'examen :

- il n'y a pas de fièvre,
- les téguments sont normaux,
- les adénopathies axillaires bilatérales sont perçues. La rate est légèrement augmentée de volume à la percussion,
- la T.A. est à 14-7,
- l'auscultation permet d'entendre un souffle systolique et un dédoublement de B2.

= Les examens biologiques pratiqués montrent un syndrome néphrotique.

- La protéinurie est entre 4 et 6 g/24 h., sans hématurie (H = 406/mn),

- avec un déséquilibre lipido-protidique modéré : Protides = 59 g/l, Lipides = 6 g,50/l, S/G = 0,81,

- sans insuffisance rénale : Urée sanguine = 0,25 g ; clearance créatinine = 120 ml.

- La NFS révèle à plusieurs reprises une éosinophilie (2-4 %). Les plaquettes sont normales à 320.000/mm3. Le test de Coombs direct est légèrement +. La glycémie est à 1 g/l. Le B.W. et le Nelson sont -.

- La recherche de cellules de Hargraves restera négative à trois reprises et ne deviendra positive qu'au cours du mois de Janvier 1968.

- Le dosage du complément est nul, le 23/1/1968 (Pr. LAGRUE).

- Le cathétérisme confirme la cardiopathie congénitale : C.I.A. par ostium secondaire sans fuite mitrale ni tricuspide.

- Une ponction-biopsie rénale est faite le 15/12/1967, interprétée par le Dr. MOREL-MAROGER :

23 glomérules. 3 pains à cacheter.
Les autres sont des parois épaissies aux colorations trichromiques sans que l'on observe de

proliférations cellulaires. Il existe de gros dépôts fibrinoïdes endocapillaires dans certaines anses.

L'imprégnation réticulinique des basales glomérulaires montre qu'il existe un liseré bistre, strié de noir sur le versant externe des parois du floculus, témoignant de l'existence de dépôts extra-membraneux.

Le tissu interstitiel renferme des petits amas de cellules inflammatoires à topographie péri-glomérulaire. De nombreux amas de lipophages sont visibles. Il existe un petit foyer scléreux dans lesquels les tubes sont atrophiés.

Quelques cellules tubulaires distales contiennent des vacuoles, vraisemblablement lipidiques. Les autres ne sont pas modifiés. Les artères inter-tubulaires sont normales. Les artérioles sont normales.

Conclusion : G. E. M.

Une telle observation appelle plusieurs remarques :

a)- Le diagnostic de lupus érythémateux, fortement suspecté sur les arguments cliniques et paracliniques, n'a pu être affirmé que sur la découverte de cellules de Hargraves. La ponction-biopsie rénale n'a été d'aucun secours dans le diagnostic étiologique de cette protéinurie. Elle n'a pas révélé de lésions spécifiques de L.E.D.

b)- Nous retrouvons ici l'importance du dosage du complément sérique dans le bilan d'une néphropathie. On sait qu'il est constamment très abaissé chez les malades atteints de néphropathie lupique et qu'il est nul dans plus de la moitié des cas. Ce signe biologique n'est malheureusement pas spécifique.

c)- Quant à la responsabilité de la maladie lupique dans la genèse de la glomérulopathie extra-membraneuse, elle est difficile à prouver. Mais nous soulignerons cependant qu'outre cette affection systémique, la malade était porteuse d'une cardiopa-

thie congénitale à l'origine de perturbations hémodynamiques.

OBSERVATION N° 2

Madame Yolande CAT..., née en Décembre 1932, a une néphropathie qui débute à l'âge de 19 ans, au cours de sa troisième grossesse.

Elle se caractérise par une protéinurie massive avec oedème des membres inférieurs, sans retentissement cardio-vasculaire (T.A. 12-8 ; F.O. normal).

Elle ne disparaît pas après l'accouchement, et lorsqu'elle consulte en Avril 1952 cette protéinurie est à 18 g/24 h. Il n'y a pas d'anomalie de la cytologie urinaire ni d'insuffisance rénale (Clearance de l'urée 75 %).

Le syndrome néphrotique accompagnant cette protéinurie est majeur :

Protides = 42 g/l
Lipides = 18 g/l

= Huit mois plus tard, s'installe un syndrome de Gougerot-Sjögren.

- Ses premiers symptômes sont oculaires :
  - conjonctivite bilatérale,
  - brûlures,
  - photophobie.

- La sécheresse de la bouche apparaît en Juin 1953 et se complique, en Juillet 1956, d'un épisode d'ulcérations linguales avec points blanchâtres.

Tous ces symptômes augmentent progressivement.

= En Avril 1962, un bilan complet est pratiqué:

- L'atteinte oculaire est confirmée par l'épreuve de Schrimer et le test du Rose bengale.

- La sécheresse de la bouche et l'absence de sécrétion salivaire sont très marquées. Elles s'accompagnent d'une dysphagie aux solides et d'un enrouement. L'examen ORL révèle une rhinite atrophique du type ozène. De nombreuses croûtes sont constatées au niveau du cavum.

- En regard de ces symptômes caractéristiques, il n'y a ni arthralgies ni goitre.

- La protéinurie est à 1,37 g/24 h., avec des protides à 60 g/l et des lipides à 8,8/l.

- La recherche de cellules de Hargraves est négative.

- Il n'existe pas d'anticorps anti-DNA.

- La réaction de Waaler-Rose et le test au latex sont négatifs.

- Il y a une discrète diminution de la B_2A-globuline et des γ-globulines.

- Il y a une bifidité pyélique gauche à l'UIV.

= Au bout de 10 ans d'évolution, la P.B.R. montre :

Des lésions glomérulaires frappent tous les glomérules de façon identique. Elles consistent en un épaississement à peu près égal et régulier n'épargnant aucune anse. Les colorations argentiques montrent que l'épaississement est dû à des dépôts extra-laminaires. En certains points, se forment des plages hyalines étendues. Il n'existe aucun phénomène prolifératif. Les tubes sont normaux. Des amas lipocytaires sont trouvés dans le tissu interstitiel.

Conclusion : Il s'agit donc d'une G.E.M. à un stade tardif, associé à un syndrome de Gougerot-Sjögren.

OBSERVATION N° 3

Monsieur M. BOD... est né au Cameroun, en 1944. Il n'a aucun antécédent pathologique notable. En 1959, à l'âge de 15 ans, survient le premier signe d'une filariose loa-loa, sous forme d'une migration oculaire qui se reproduira trois fois au cours des années suivantes avec, en 1961, une hémorragie sous-conjonctivale gauche. Le patient quitte l'Afrique en 1963 et vient en France. Aucune protéinurie n'est mise en évidence lors de visites médicales systématiques. En 1966, pour la première fois, une protéinurie est signalée qui sera retrouvée à tous les examens ultérieurs.

En Avril 1967, le malade est hospitalisé à l'Hôpital international de l'Université de Paris (Dr. LACOURBE), où les investigations entreprises ont donné les résultats suivants :

Il existe une protéinurie permanente, oscillant entre 1 et 4g/24 h. L'électrophorèse montre que cette protéinurie est faite uniquement d'albumine.

Il s'y associe une hématurie microscopique (26.000 à 100.000 hématies/min.) et une discrète leucocyturie (14.000 leucocytes/min.). L'uroculture est négative, mais quelques microfilaires mortes sont constatées dans le culot de centrifugation des urines.

Il n'y a ni oedème, ni hypertension artérielle (pression artérielle à 135/70 mm Hg), mais l'étude du fond d'oeil montre une sclérose marquée sans signe du croisement.

Il n'y a pas de syndrome néphrotique biologique: les protides sanguins totaux sont à 83 g p. 1.000 et les lipides sanguins totaux à 5,40 g p. 1.000. Le profil électrophorétique est normal, mais à l'immuno-électrophorèse apparaissent une augmentation des IgG et une diminution modérée des IgA ; la β_1 C-globuline est normale, de même que le taux du complément sérique $C'H_{50}$.

L'étude des clearances montre l'existence d'une insuffisance rénale : clearance de l'urée à 40 ml et clearance de la créatinine à 57 ml/min.

Le taux des électrolytes sanguins et urinaires est normal. La recherche d'infection focale est négative. L'urographie intraveineuse montre des ombres rénales et une voie excrétrice normales.

En somme, il s'agit d'une protéinurie avec hématurie microscopique et insuffisance rénale sans hypertension artérielle, découverte et très vraisemblablement apparue sept ans après les premiers signes cliniques d'une filariose non encore traitée. Le diagnostic de filariose loa-loa est aisément porté sur plusieurs arguments : le séjour du patient en zone endémique jusqu'à l'âge de 19 ans, les antécédents oculaires, l'éosinophilie (18 p. 100 des granulocytes, soit 2.484 éosinophiles/mm3), la découverte des microfilaires loa-loa dans le sang (300 pour 20 ml), dans les urines et dans le foie (ponction-biopsie examinée sous gomme au chloral), l'immuno-électrophorèse parasitaire.

La biopsie du rein droit (faite dans le service du Professeur P. MILLIEZ) précise les lésions :

- En microscopie optique, on constate des lésions glomérulaires et interstitielles.

Tous les glomérules ont un épaississement diffus, mais irrégulier des parois, sans aspect strié avec l'imprégnation argentique et sans prolifération cellulaire notable.

Il existe dans l'interstitium de nombreux foyers d'infiltration par des cellules mononucléées où les tubes sont atrophiques.

Enfin, de nombreuses microfilaires sont constatées dans les lumières des capillaires de certains floculus et dans les capillaires de l'interstitium. Il n'y a pas de relation entre le nombre des microfilaires et l'intensité des lésions glomérulaires. Cer-

tains glomérules contenant de nombreuses microfilaires semblent avoir joué le rôle de "pièges" à microfilaires. D'autres glomérules tout aussi lésés ne contiennent pas de microfilaires sur le plan de la coupe. Il n'a pas été vu de microfilaire dans les infiltrats interstitiels.

- En microscopie électronique, les parois des capillaires glomérulaires ont un aspect tout à fait singulier. Dans certaines zones, la membrane basale, recouverte par la cellule épithéliale dont les pédicelles sont fusionnées par endroits, paraît normale. Mais ailleurs, la membrane basale est irrégulièrement épaissie et il existe des dépôts arrondis, électroniquement denses, au sein de la membrane basale et sur son versant externe. Certains dépôts sont entourés de toute part par la lamina densa (au moins sur le plan de la coupe). D'autres dépôts sont contigus à la cellule épithéliale dont les pédicelles sont fusionnés ; ils semblent même se poursuivre dans la cellule épithéliale qui a cependant conservé sa membrane cytoplasmique.

La microscopie électronique confirme l'absence de prolifération cellulaire dans les glomérules et le caractère mononucléé des cellules qui infiltrent l'interstitium (macrophages, plasmocytes).

En conclusion : G.E.M. au cours d'une loase.

OBSERVATION N° 4

Gilbert M... est né en 1944.

En Août 1963 (19 ans), une protéinurie (4 g/l) est découverte lors d'un examen systématique. Il n'y a pas eu, semble-t-il, d'examens d'urines dans les années précédentes. En Novembre 1963, apparaissent des oedèmes des membres inférieurs.

A son entrée dans le service, le 6-1-1964, le

patient pèse 78 kg pour 1,75 m. Il a un net oedème des membres inférieurs, prédominant au-dessous des genoux, mais montant jusqu'aux lombes. Les jambes et les pieds ont un aspect érythrocyanique très particulier. Le reste de l'examen clinique est négatif. La pression artérielle est à 12 $\frac{1}{2}$/8 avec un pouls à 92.

Le bilan biologique donne les résultats suivants :

- La protéinurie varie entre 15 et 18 g/24 h.

- La cytologie urinaire est sensiblement normale avec 6.000 hématies/minute et 700 leucocytes/minute.

- L'uroculture est négative.

- La numération-formule montre : 4.450.000 globules rouges, 11.600 globules blancs, avec 80 % de neutrophiles.

- La vitesse de sédimentation est très accélérée à 120/123.

- Les protides totaux sont à 46 g/l avec les modifications électrophorétiques habituelles aux syndromes néphrotiques :

  . hypoalbuminémie importante,
  . augmentation nette des α_2-globulines,
  . diminution des gamma-globulines.

- Les lipides totaux sont à 11,60 g/l avec un cholestérol total à 3,30 g/l.

- L'urée sanguine est à 0,25 g/l avec une clearance de l'urée à 70 ml/min. L'excrétion de la P.S.P. est à 73 % en 70 min.

Dans les antécédents, on note des angines fréquentes ayant conduit à faire une amygdalectomie à l'âge de 15 ans ; une sinusite frontale chronique existe depuis 3 ans environ avec douleurs et sécrétions abondantes, striées de sang ; une série de furoncles sur les cuisses et les jambes, apparus dans les 3 ou 4 mois, a précédé la découverte de la protéi-

nurie. Il n'y a jamais eu de traumatisme ou de maladies thrombosantes.

- Il semble donc s'agir d'un syndrome néphrotique pur et apparemment primitif.

Cependant, peu de jours après l'entrée dans le service, Gilbert M... ressent brusquement un point de côté thoracique brutal, d'abord à gauche, puis quelques jours plus tard à droite. La température s'élève à 39/40° et l'on trouve une tension du mollet gauche, un choc rotulien et un signe de Homans. Les clichés thoraciques montrent des images d'infarctus pulmonaire.

- Le diagnostic d'embolies pulmonaires par phlébothrombose du membre inférieur gauche est alors porté. Un traitement héparinique est mis en oeuvre immédiatement (400 mg/jour en perfusions veineuses continues).

On évoque la possibilité d'une éventuelle thrombose des veines rénales, primitive ou secondaire.

L'absence de tout antécédent veineux nous fait plutôt pencher pour la thrombose secondaire.

Après quelques épisodes intercurrents alarmants, les accidents veineux régressent, sous l'action du traitement anticoagulant. L'état général du malade s'améliore, les oedèmes des membres inférieurs disparaissent, maix ceux-ci gardent une teinte violacée. Le syndrome biologique reste inchangé.

Une ponction-biopsie rénale droite est faite le 10-2-1964 (Dr. Pierre SAMARCQ) :

Les 22 glomérules examinés ne présentent que des altérations minimes : un épaississement léger, diffus et parfaitement régulier des parois capillaires.

Occasionnellement, on voit dans quelques glomérules un espace intercapillaire plus ou moins surchargé de "hyaline".

Aucun phénomène prolifératif n'est observé. Les réactions métachromatiques sont négatives.

Les tubes et les vaisseaux sont normaux.

L'étude au microscope électronique montre qu'il existe des dépôts extra-laminaires.

Devant cet aspect, un traitement corticoïde est mis en oeuvre : delta-cortisone, 75 mg/jour à partir du 14-2-1964, puis 50 mg/jour du 16-3 au 26-3-1964, associée à l'aldactone, 400 mg/jour, au pindione et à une couverture antibiotique, propiocine, puis rovamycine. Ce traitement est bien toléré.

On note toutefois des douleurs articulaires des deux genoux et des chevilles et une éruption cutanée prurigineuse d'allure purpurique du thorax et de la face. Les manifestations sont vraisemblablement liées à des phénomènes d'allergie médicamenteuse (antibiotiques, pindione), mais elles nous ont fait envisager un moment la possibilité d'une éventuelle "collagénose".

Les modifications biologiques sous l'action du traitement sont très incomplètes :

- la protéinurie passe de 14 g/24 h. à 4 g./24 h. ;
- la vitesse de sédimentation se ralentit nettement : 115/121 le 13/2, à 20/40 le 25/3 ;
- Les autres éléments du syndrome biologique sont inchangés.

Devant l'échec de la corticothérapie, nous sommes conduits à envisager de nouveau l'hypothèse d'une thrombose des veines rénales.

Une cavographie est faite, selon la technique de la phlébographie rénale occlusive ; elle montre

qu'il existe une thrombose ou une sténose serrée de tout le carrefour réno-cave avec de nombreuses voies de suppléance (thrombose totale de la veine rénale gauche et thrombose partielle vraisemblable de la veine rénale droite).

Il y a une injection portale à contre-courant, à la faveur d'une anastomose spontanée, qui est sûrement branchée sur la veine rénale gauche. Le sang veineux rénal gauche s'élimine peut-être partiellement, par cette dérivation portale. La pression portale est normale, plus faible que celle de la veine rénale gauche considérablement gênée dans son écoulement.

Une intervention a lieu le 22 Mai 1964. Le compte rendu opératoire est le suivant :

Il existe, dans la veine cave inter et sus-rénale, un caillot visible et palpable, fibreux, blanchâtre, fixé en arrière et fixé à sa limite inférieure. Ce caillot représente à peu près un tiers du calibre de la veine cave à ce niveau, soit 10 à 12 mm de diamètre ; il a 4 à 5 cm de haut ; il est fixé en bas par une thrombose engagée dans les veines rénales et il va en s'effilant vers le haut.

La veine rénale droite est courte et constituée par la convergence de trois branches dont la postéro-inférieure paraît indemne et souple ; les deux supérieures sont rétrécies, épaissies, à parois nacrées, et contiennent un thrombus fin, mais dur.

La veine rénale gauche est, elle aussi, indurée. A son abouchement cave, elle est réduite à la moitié de son calibre initial : elle contient manifestement un caillot organisé.

On clampe les quatre éléments veineux et l'on ouvre la veine cave entre les veines rénales et au-dessus. Le caillot adhère par sa face postérieure à la paroi de la veine cave inférieure. Le corps du caillot est enlevé sans trop de difficultés.

Il existe, en outre, un prolongement dans cha-

que veine rénale. Dans la veine rénale gauche, il paraît s'agir d'une thrombose organisée, très adhérente, à l'endothélium veineux et reperméabilisée en son centre. Le thrombus est décollé par tunnellisation progressive jusqu'aux branches premières constituant le tronc ; après son ablation, le segment juxtacave de la veine se dilate aisément et reprend son calibre normal.

Dans la veine rénale droite, le thrombus est plus volumineux et moins organisé ; il est également enlevé par tunnellisation jusqu'aux branches de convergence. La veine est, là aussi, dilatée et ramenée à un calibre normal. On suture la veine cave par un surjet simple. L'aspect des veines est satisfaisant.

La biopsie rénale gauche, faite lors de l'intervention, montre des aspects tout à fait comparables à ceux de la première biopsie (Dr. P. SAMARCQ).

40 glomérules présentent, comme sur la biopsie antérieure, un épaississement régulier et diffus des parois des anses capillaires. Cet épaississement semble plus important que précédemment.

Sur cette biopsie gauche, les dépôts extra-laminaires se devinent à l'imprégnation argentique.

Les tubes, les vaisseaux et le tissu interstitiel sont normaux.

Les suites opératoires sont simples et favorables. Les oedèmes des membres inférieurs disparaissent et la teinte violacée que nous avions notée, tout au long de l'évolution, s'efface.

	Avant intervention	Après intervention
Protéinurie par 24 h.	13 g	1,40 g
Protides totaux	59 g	65 g
Cholestérol	5,70 g	3,05 g
Urée sanguine	0,45 g	0,15 g

Une amélioration biologique rapide est notée dès le retour dans le service le 8-6-1964.

Le malade sort le 15-6, avec un traitement anticoagulant à poursuivre plusieurs mois (Tromexane, 1 c. par jour).

Il est revu le 3-3-1965. Son état est excellent. Il mène une vie normale. Il n'a pas d'oedème. Sa tension artérielle est à 13-9 et sa protéinurie à 0,80 g/24 h.

En conclusion, il s'agit d'une glomérulopathie extra-membraneuse associée à une thrombose des veines rénales. Il est impossible de dire si la thrombose est la cause ou la conséquence de la néphropathie.

OBSERVATION N° 5

Jean HAP... est né en 1936, au Cameroun.

A l'occasion d'une visite systématique, une protéinurie à 5 g/24 h. est découverte.

Deux mois plus tard, apparaissent des oedèmes diffus avec atteinte des séreuses (ascite).

Une première hospitalisation a lieu à l'hôpital de Yaoundé, en 1962, où une corticothérapie intensive est mise en oeuvre pendant cinq mois. Les oedèmes régressent partiellement, la protéinurie également. Elle passe de 5 g à 3 g/24 h. Mais, dès l'arrêt du cortancyl, l'ensemble des symptômes réapparaissent.

Puis, survient une douleur thoracique avec hémoptysie et accès de fièvre à 40°. Une deuxième hospitalisation a lieu à l'hôpital de Yaoundé où la corticothérapie est reprise pendant cinq mois sans succès. Le malade est alors hospitalisé en 1965 à

l'Hôpital Broussais.

Dans les antécédents, il existe :

- une bilharziose traitée par anthiomaline,
- un paludisme,
- mais pas de traumatisme lombaire.

Les examens complémentaires ne permettent pas de retrouver de parasite, mais laissent soupçonner leur existence devant une éosinophilie à 39 %.

La cystoscopie et la cystographie rétrograde sont normales, de même que l'UIV.

La protéinurie est massive à 10 g/24 h., sans hématurie (1.640 H/mn).

Le syndrome néphrotique est net : Protides 46 g/l ; Lipides 16 g/l, avec oedèmes des M.I..

Le fonctionnement rénal est légèrement perturbé : clearance urée = 51 ml/mn.

La T.A. est à 13-8 avec un F.O. normal (PAR = 35).

Le complément est normal.

La ponction-biopsie rénale, faite le 18 Juin 1965, montre que, dans tous les glomérules, les parois capillaires sont nettement et assez régulièrement épaissies. Sur le trichrome, la ligne verte des parois capillaires est souvent bordée en dehors par des dépôts irréguliers "fibrinoïdes". Sur le Marinozzi, la ligne noire de la membrane basale est bordée en dehors par des petites formations en forme de "massues", donnant à la paroi l'aspect strié caractéristique des dépôts extra-laminaires.

De plus, les espaces intercapillaires sont souvent hyperplasiés, avec parfois une très discrète prolifération des cellules intercapillaires. Un glomérule a une capsule de Bowman très nettement hyperplasiée et comme stratifiée.

Le tissu intercapillaire est le siège d'une sclérose importante, mais peu dense et plus ou moins infiltrée de cellules, selon les endroits.

Les tubes sont nettement atrophiques.

Les vaisseaux sont sensiblement normaux.

La coloration au violet de Paris est négative.

Conclusion : Aspect histologique complexe, associant une glomérulopathie extralaminaire, une sclérose interstitielle et une atrophie tubulaire.

La cavographie, faite le 28-6-1965, apporte les renseignements suivants :

- Du côté droit, il y a un défect à la jonction veine rénale - veine cave. Il ne s'agit pas de la sténose en virole d'une coudure, mais d'une empreinte large constante avec rigidité de la veine et mauvaise imprégnation des branches d'origine.

- A gauche, aspect feuilleté du tronc rénal supérieur. Dilatation des veines périrénales. Dilatation de l'azygos.

Conclusion : Thrombose bilatérale :
- tronculaire à droite,
- radiculaire à gauche.

Le 28 Octobre 1965, une opération de désobstruction portant sur les deux veines rénales entraîne une chute de la protéinurie de 9 g à 2 g. Un traitement anticoagulant est mis en route (Coumadine). Malheureusement, en raison de l'indiscipline du malade (Ce dernier ne prenait pas son traitement anticoagulant), le 25-XI-1965, une nouvelle thrombose survient, annoncée par des douleurs lombaires gauches avec malaise et sueurs. La protéinurie s'élève à nouveau à 12 g/24 h.

Une deuxième cavographie est faite le 17-3-1966, qui montre l'exclusion radiologique de la veine rénale

droite. La circulation collatérale est encore peu développée, sous forme de deux grosses veines de la capsule.

Du côté gauche, la veine est étroite, de calibre inférieur à celui de Juin dernier. Le bord supérieur est très irrégulier et on peut observer une image lacunaire s'étendant à proximité du tronc cave. Peu de circulation de suppléance. La veine cave est libre dans le segment radiographié.

Conclusion :
- Aggravation du processus thrombosant.
- Occlusion totale à droite, partielle à gauche du tronc de la veine rénale.

Conclusion : G.E.M. avec thrombose des veines rénales associée à une parasitose.

OBSERVATION N° 6

Henri LE M. est né en 1894.

Il n'a aucun antécédent particulier.

Une hémiparésie gauche avec dysarthrie révèle, en 1955, une HTA à 21-10.

Ce n'est que dix ans plus tard qu'apparaissent des oedèmes, d'abord localisés aux chevilles et qui remontent progressivement vers les genoux sans jamais les dépasser. Ces oedèmes résistent au régime sans sel et aux diurétiques et ne s'accompagnent d'aucun signe d'I.C. (ECG normal - Radio normale).

Les premières recherches d'albumine, en Février 1966, ne montrent que des traces d'albumine. L'urée sanguine est à 0,30 g/l, le cholestérol à 2,80 g/l.

En Octobre 1966, la protéinurie s'élève à 9 g/24 h., sans hématurie ni leucocyturie (3.100 L./mn ,

1.040 H/mn). Il existe une hypoprotidémie à 50 g/l avec hyperlipémie à 8,9 g s/l et un cholestérol à 2,90 g/l. L'insuffisance rénale est nette avec urée sanguine à 0,70-0,50 et une clearance à 22 ml/mn.

Lors de son hospitalisation, le 27-12-1966, le malade pèse 74,800 kg pour 1,81 m.

Sa T.A. est à 17-9 au repos avec F.O. normal (PAR = 40). Il a des oedèmes discrets, nettement limités aux deux membres inférieurs.

La biopsie rectale ne met pas en évidence d'amylose.

La cavographie en flux libre objective bien l'abouchement des veines rénales, mais la cavographie occlusive révèle une obstruction partielle de la veine rénale gauche (thrombose partielle ou compression).

La ponction-biopsie rénale, pratiquée le 2 Juin 1967, montre que :

1- Il y a 9 glomérules sur la préparation: un est transformé en pain à cacheter ; les huit autres ont un épaississement important, régulier et diffus des parois, avec un épaississement hyalin de certaines régions intercapillaires, sans prolifération cellulaire.

L'imprégnation argentique montre des dépôts extra-membraneux donnant un aspect strié caractéristique.

2- Le tissu interstitiel est le siège de plages de sclérose et de plages d'infiltration cellulaire.

3- Dans ces plages, les tubes sont atrophiques.

4- Les artères ont une paroi monstrueusement épaissie, avec sclérose de l'intima et de la média.

5- Violet de Paris négatif.

Conclusion : Glomérulopathie extra-membraneuse.

Une tentative de traitement par le Tromexane n'entraîne aucune amélioration.

Deux ans après le début de la maladie, les oedèmes persistent avec une protéinurie à 11 g/24 h.

Au total, il s'agit d'une glomérulopathie extra-membraneuse associée à une thrombose partielle des veines rénales.

ÉTUDE ANATOMO-CLINIQUE DES GLOMÉRULOPATHIES DITES EXTRA-MEMBRANEUSES PRIMITIVES

I- ÉTUDE CLINIQUE.

I/- ÂGE et SEXE.

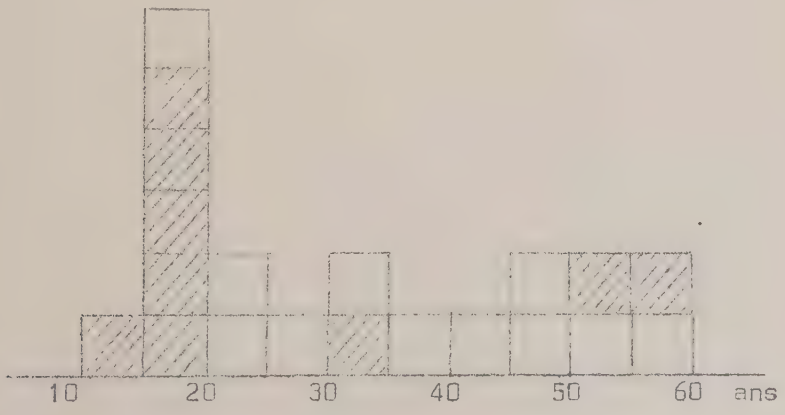
a)- Sexe : Il y a, dans notre groupe d'étude, 10 hommes et 10 femmes.

b)- Âge : La G.E.M. se rencontre à tout âge, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant.

Nous l'avons observée entre 11 ans et 59 ans.

Mais la répartition par tranches d'âge de nos observations fait ressortir une nette prédominance pour les sujets jeunes : 35 % entre 10 et 20 ans.

En effet, 9 malades ont été atteints avant l'âge de 25 ans.



II/- CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE.

Elles sont de deux types :

a)- Dans la grande majorité des cas (15/20), l'apparition d'un syndrome oedémateux révèle la glomérulopathie.

Son intensité est variable, en règle modérée, atteignant électivement les membres inférieurs et les paupières. Il s'accompagne rarement d'un épanchement des séreuses (2/20). Les oedèmes viscéraux sont exceptionnels : dans une de nos observations, une laryngite a précédé de quelques jours l'apparition d'oedème des membres inférieurs.

b)- Toutefois, pour 5 de nos malades, la protéinurie fut une découverte d'examen systématique. Les oedèmes apparurent chez deux d'entre eux huit mois après la mise en évidence de cette anomalie urinaire.

Ainsi, les oedèmes ne constituent que le début apparent de la maladie.

c)- Contrairement aux données de la littérature, les arthralgies ne constituent pas un signe fréquent dans notre série. Un seul malade (N° 3) a eu des arthralgies au début de sa glomérulopathie.

III/- FACTEURS DECLENCHANTS.

Si l'apparition d'un syndrome néphrotique est souvent inopinée, il n'est pas rare qu'un facteur déclenchant précède la découverte de la protéinurie. Ce peut être :

- une infection bactérienne focale ou générale,
- un épisode allergique,
- une ingestion médicamenteuse.

1/- Les infections bactériennes.

Elles ont été systématiquement recherchées, tant par l'interrogatoire que par les examens cliniques et paracliniques.

a)- Infections récentes.

Nous n'avons retrouvé que dans une seule observation (N° 5) l'existence d'une angine, un mois avant la découverte de la protéinurie.

Cependant, 7 malades ont fréquemment eu des angines dans les années précédant la maladie rénale.

Un examen ORL a d'ailleurs retrouvé, chez 5 malades, une amygdalite cryptique chronique (15, 3, 9, 11, 5).

Dans tous les cas, le taux des A.So. s'est avéré normal.

b)- Infections anciennes.

Trois malades souffrent d'une infection pulmonaire chronique à type de bronchites à répétition (2 cas), avec dilatation des bronches (1 cas). La recherche de l'amylose rénale est restée négative.

2/- Les manifestations allergiques.

Elles ont été fréquemment observées (6 cas/20), tantôt avant l'apparition de la G.E.M., tantôt au cours de son évolution.

Elles se traduisent :

- cliniquement :

. par une photosensibilisation dans 2 cas (N° 14, 13),

. par un eczéma typique dans 1 cas (N° 1),

. par un asthme apparu à l'âge de 30 ans dans 1 cas (N° 18),

. par une urticaire survenue au décours de

l'UIV dans 2 cas.

- biologiquement :

. par une éosinophilie supérieure à 5 % dans 2 observations.

3/- L'ingestion médicamenteuse.

Nous avons observé des oedèmes explosifs trois jours après un traitement par la phénylbutazone pour des dorsalgies.

IV/- TERRAIN ET HEREDITE.

Il semble exister une certaine prédisposition aux maladies rénales dans trois de nos observations. En effet :

- le père du N° 7 est décédé à 34 ans de protéinurie avec insuffisance rénale ;
- la soeur du N° 8 est morte de néphropathie ;
- enfin, la soeur du N° 13 est atteinte de glomérulonéphrite hématurique sans surdité.

o
o o

II- ETUDE BIOLOGIQUE.

1- Protéinurie.

C'est une protéinurie massive qui, au début de la maladie, est généralement supérieure à 3 g/l.

L'étude de l'élimination des protéines urinaires par 24 heures, au moment de la biopsie rénale, montre que, dans :

- 9 cas, elle est $\geq$ 5 g / 24 h.,
- 8 cas, elle est $\leq$ 1-5 g / 24 h.,
- 3 cas, elle est $<$ 1 g. 13 h.

Cette protéinurie est non sélective.

2- Hématurie microscopique.

Elle est classiquement importante. En fait, elle varie entre de grandes limites :

- 3 fois, elle était $>$ à 100.000 H/minute,
- 9 fois, elle était comprise entre 25.000 H et 80.000 H,
- 7 fois, elle était $<$ à 5.000 H/min.

3- Le débit des leucocytes/minute est toujours inférieur à 5.000 L/mn.

4- Perturbations de l'équilibre lipido-protidique.

- 9 fois, le taux de protides est inférieur à 60 g/l pour les protides et supérieur à 10 g/l pour les lipides.

- Dans les autres cas, les perturbations lipido-protidiques sont dissociées.

5- Fonctionnement rénal.

Compte tenu d'une valeur normale de la clearance uréique de 75 ml $\pm$ 15, nous avons observé un fonctionnement rénal normal dans 12 cas.

Il est diminué dans 5 cas, mais cette diminution du fonctionnement rénal doit être interprétée en fonction des oedèmes qui persistent souvent au moment du prélèvement.

Dans 3 cas, il n'a pu être déterminé.

6- Tension artérielle diastolique.

Elle est inférieure ou égale à 9 pour la minima dans 18 cas.

Elle est supérieure à 9 dans 2 cas.

7- Complément.

La valeur normale du complément étant de 96 ± 14 U/ml, il est normal dans 6 cas et abaissé modérément dans 5 cas, avec un taux toujours supérieur à 50 U/ml.

III- EVOLUTION.

L'évolution de la G.E.M. est difficile à préciser et ceci pour plusieurs raisons :

- Les critères morphologiques ne sont pas précisés avec la même rigueur par tous les auteurs.

- L'histoire naturelle de cette glomérulopathie est de connaissance relativement récente et les évolutions suivies ne dépassent pas 10 ans.

- La plupart des malades ont été traités. Notre série ne fait pas exception. Nous n'avons qu'une observation de malade non traité et correctement surveillé par des biopsies itératives.

Nous envisagerons donc cette évolution essentiellement en fonction du traitement de cette glomérulopathie.

Dans ce cadre, nous distinguerons trois types d'observations :

- les rémissions complètes,
- les rémissions incomplètes,
- les échecs.

A)- EVOLUTION SPONTANEE.

I/- OBSERVATION N° 1 : Joëlle SCHU... est née en 1946.

Elle n'a aucun antécédent pathologique. En Octobre 1964, apparaissent brutalement des oedèmes diffus. La protéinurie est à 8 g/24 heures. Elle est hospitalisée à l'Hôpital Broussais, en Avril 1965, pour des examens complémentaires dont les résultats sont inscrits dans le tableau ci-joint. Une première ponction-biopsie rénale est faite. Les lésions sont caractéristiques en microscopie optique.

Il s'agit d'une G.E.M. typique. Aucun traitement n'est mis en oeuvre.

Trois ans plus tard, la malade est hospitalisée une deuxième fois en Février 1968. Les oedèmes sont importants.

Une deuxième ponction-biopsie rénale révèle une aggravation des lésions, réalisant ce que nous a appellerons le stade tardif de la G.E.M. :

1°/- Le diagnostic est ici difficile par la seule microscopie optique :

"Avec les colorations usuelles, les régions centro-lobulaires et les parois sont épaissies de façon plus ou moins irrégulière. Certains glomérules se transforment en pains à cacheter. Parfois même, une prolifération cellulaire endocapillaire apparaît dans certains floculus. Avec l'imprégnation argentique, les parois n'ont plus la striation caractéristique. Elles prennent un aspect irrégulier en "maille de tricot" et, sur les coupes un peu tangentielles, un aspect spumeux alvéolé. Ailleurs, l'épaississement pariétal paraît feutré ou dense et homogène".

2°/- A ce stade tardif, la microscopie électronique permet de faire le diagnostic. Elle révèle des altérations complexes et diverses d'une anse capillaire à l'autre sur la même biopsie.

a)- Parfois, de gros dépôts, électroniquement assez denses, homogènes ou granuleux, épaississent de façon considérable les parois. L'imprégnation argentique met en évidence la situation encore extra-membraneuse des lésions : les dépôts entourés d'un réseau irrégulier de substances argyrophiles sont en dehors du trait noir de la lamina densa.

b)- Ailleurs, de gros dépôts clairs sont au sein des parois très épaissies. Ces dépôts plus ou moins granuleux contiennent de petites formations

vésiculaires, et semblent parfois perforés par des pertes de substance. Ils sont entourés de deux bandes de substance argyrophile, l'une externe et l'autre interne, qui se réunissent à intervalles assez réguliers sur la ligne médiane. L'argyrophilie de ces deux lamina densa explique les images en "maille de tricot" vues en microscopie optique.

c)- Dans d'autres parois, existent de gros dépôts, pour la plupart clairs. Ces dépôts sont entourés et pénétrés par un réseau de substances argyrophiles qui forme un feutrage où aucune lamina densa n'est plus décelable.

d)- Dans certains cas enfin, les dépôts sont devenus à peine visibles et les anses capillaires paraissent épaissies de façon presque homogène. Ces parois sont souvent envahies et clivées par des bandes de cytoplasme vraisemblablement endothélial.

Après trois mois et demi d'évolution spontanée, si les lésions se sont aggravées, la protéinurie a nettement diminué. Le débit des hématies minute ne s'est pas modifié. Il n'y a pas de retentissement cardio-vasculaire, mais une insuffisance rénale est en train de s'installer.

	Protéinurie	H/mn	L/mn	Cl U ml/mn	Protides	Lipides	Cholest.	VS	TA	FO	LE	C'	Poids
AVRIL 1965	5,5 g /24 h.	2.820	1.880	70/64	70 g/l	9,10 g/l	3,50 g/l	54/80	11-7	N.[1]	~~000~~		53 kg
FEVRIER 1968	1,20 g /24 h.	304	380	55/50 Clear. créat. 49 ml/mn	54 g/l	8,30 g/l		13/27	12-7	N.[1]	~~000~~	68 U/ ml	59 kg

II/- OBSERVATIONS N° 2, 3 et 4 :

Ces trois malades n'ont pu être régulièrement surveillés. Aussi, nous contenterons-nous de résumer leur observation par un tableau.

NOM	Circonstances découverte	Antécédents	Age au début	Protéinurie g/24 h.	H/mn	Protides g/l	Lipides g/l	Cl U ml/mn	TA	PBR
BAZ... Maurice	Oedèmes M.I. et visage	Père: + 53 ans HTA Mère: + 43 ans HTA Soeur: + néphropathie	41 ans 1961	6 g en Janv. 1963 3 g en Mars 1965	17000	65	9	37/36	21/12	N° 65.110
BAI... Omar	Oedème généralisé	Père: + d'ictus Mère: + d'hémorragie cérébrale Bronchite chronique chez le malade	52 ans 1962	1 g	31000	70	13	-	13/8	N° 64.044
PET... Jeannine	Oedèmes	Erythème à la lumière	33ans 1964	6 g en Juillet 1966 2 g en Juin 1967	25000 1560	54	6,75	60ml	12/7	Faite à Aix-les Bains Lue à Paris

B)- ÉVOLUTION TRAITÉE.

L'utilisation des corticoïdes, des immunodépresseurs et des anti-inflammatoires a permis d'obtenir un certain nombre de résultats. Ils sont de deux types :

a)- Nous désignons sous le terme de rémission complète, la disparition de tous les signes cliniques et biologiques, y compris la protéinurie et l'hématurie microscopique, avec clearance de l'urée normale et absence de syndrome hypertensif. Le recul dans le temps doit être d'au moins un an après la fin du traitement.

b)- Nous parlerons de rémission incomplète si, à la suite du traitement, une modification nette de l'ensemble des signes cliniques et biologiques est obtenue.

o o

RÉMISSION COMPLÈTE

a)- Dans deux observations, le traitement a permis d'obtenir une rémission complète, durant respectivement depuis 4 ans et 2 ans $\frac{1}{2}$, confirmée par des biopsies rénales lues en microscopie optique et électronique. Ce sont, à notre connaissance, les deux premières observations de ce type actuellement publiées.

OBSERVATION N° 1 : Monsieur VAS... Claude, né en 1938, tourneur, a peu d'antécédents pathologiques : une péritonite appendiculaire à 22 ans, une fracture de jambe au cours d'un saut en parachute ; à 19 ans, des arthralgies fugaces du poignet gauche depuis l'âge de 22 ans.

A 23 ans (Avril 1961), quelques jours après un coryza séreux, apparaissent des oedèmes généralisés qui font découvrir une protéinurie.

Le malade est hospitalisé du 29 Janvier au 25 Mars 1962. Il est en bon état général, apyrétique. Il pèse 80 kg pour 1,75 m. Il existe des oedèmes malléolaires. La T.A. est à 13-7. Le fond d'oeil est normal et la pression de l'artère centrale de la rétine est à 20. Le syndrome néphrotique est évident : la protéinurie est à 5 g/24 h., sélective à l'électrophorèse. La protidémie est à 55 g/l avec, à l'électrophorèse sur papier, une diminution de l'albumine et des gamma-globulines, une augmentation des alpha-2-globulines. La lipémie est à 8,60 g/l et le cholestérol total à 3,10 g/l. Il existe une hématurie microscopique (211.000 hématies/minute) sans leucocyturie (2.000 leucocytes/minute). L'uroculture est négative. Les ionogrammes sanguin et urinaire sont normaux. L'urée sanguine est à 0,25 g/l et la clearance de l'urée à 45 ml/m. L'excrétion de la P.S.P. est de 35 % en 15 minutes.

L'urographie et la cystographie rétrograde sont

normales. Les réactions sérologiques de la syphilis sont négatives. La glycémie est à 0,95 o/oo. L'hémogramme met en évidence une discrète polyglobulie (5.800.000 hématies, hématocrite à 50 %). La numération et la formule blanche sont normales. Les plaquettes sont à 380.000. Aucun signe de thrombose veineuse n'est constaté. La recherche systématique des infections focales ne montre pas de foyers sinusiens ou pharyngés. Un granulome apexien est supprimé, le 10 Février 1962.

Une première biopsie rénale, faite le 8 Février 1962, est lue seulement en microscopie optique. Il y a 27 glomérules sur la préparation. Ils ont tous un discret épaississement des régions intercapillaires sans prolifération cellulaire et surtout un épaississement modéré, régulier et diffus de toutes les parois des capillaires. Avec l'imprégnation argentique, ces parois ont un aspect strié caractéristique. De petits infiltrats de cellules monocucléées sont constatés dans le tissu interstitiel. Les tubes sont normaux. Les artères et les artérioles sont normales. Le cristal violet est négatif. Le diagnostic de glumérulopathie à dépôts extra-membraneux diffus est porté.

La thérapeutique mise en oeuvre, du 8 Février au 26 Février 1962, comporte 1 mg/kg/jour de prednisone, 1,5 g/jour de tétracycline et 3 g/jour de citrate de potassium. La protéinurie n'est pas modifiée (8 g/24 h.) et l'hématurie oscille entre 300.000 et 700.000 hématies/minute.

Devant cette cortico-résistance, un traitement immuno-dépresseur est appliqué du 26 Février au 12 Mars 1962. Il associe de la méchloréthamine pour une dose totale de 65 mg et de la prednisone à raison de 20 mg/jour. Une leucopénie à 1.600, sans atteinte de la lignée rouge, oblige à interrompre la méchloréthamine le 12 Mars 1962. La prednisone seule est continuée pendant 7 semaines, à la dose quotidienne de 15 mg, puis 10 mg. Pendant cette période, la protéinurie baisse à 3 g/24 h. et l'hématurie à 15.000 hématies/minute.

Un deuxième traitement immuno-dépresseur est commencé le 6 Juin 1962, avec 150 mg/jour de mercaptopurine et 10 mg de prednisone. Après trois mois et demi, la 6-mercaptopurine est arrêtée en raison d'une leucopénie à 1.700 et d'une anémie à 3.600.000. La prednisone est poursuivie à la dose de 10 mg/jour, jusqu'en Juin 1963. Parallèlement à ce traitement, la protéinurie continue à baisser régulièrement et disparaît en Décembre 1963.

En Avril 1963, une deuxième biopsie rénale est faite, alors que le patient est encore faiblement protéinurique. En microscopie optique, les 35 glomérules observés ont un aspect identique à ceux de la biopsie précédente (FIGURE). Il y a, dans le tissu interstitiel, de petits infiltrats de cellules mononucléées. Les tubes, les artères et les artérioles sont normaux. Le cristal violet est négatif. Les 4 glomérules vus en microscopie électronique ont un aspect identique (FIGURE). Il existe une augmentation assez nette du matériel hyalin mésangial et surtout un épaississement considérable et diffus des parois des capillaires. La lamina densa, presque partout reconnaissable, est couverte sur tout son versant externe d'un matériel pathologique irrégulier non homogène, plus clair ou de la même densité électronique que la lamina densa. Ce matériel souvent granuleux contient parfois de petites formations vésiculeuses (FIGURE). Avec l'imprégnation argentique, l'aspect des parois est très particulier : la bande argyrophile de la lamina densa est nettement visible. Des formations argyrophiles externes en continuité avec la lamina densa séparent et entourent des dépôts qui ne prennent pas l'argent. La lamina densa paraît ainsi envoyer des expansions externes dont certaines sont sessiles ou pédiculées et d'autres arciformes. Les pédicelles épithéliaux sont incomplètement fusionnés dans certains endroits, totalement dans d'autres. Les cellules endothéliales sont en général normales. Dans certaines zones, la lamina fenestrata est néanmoins gonflée et ses pores ont disparu.

L'absence de protéinurie et d'hématurie est régulièrement vérifiée jusqu'en Décembre 1967. A cette date, la rémission complète dure depuis 4 ans: le patient est en excellent état ; la pression artérielle est à 10-7 et la clearance de l'urée est de 55 ml. /minute.

Une troisième biopsie rénale est alors faite. En microscopie optique, les 5 glomérules observés sont normaux ou ont un discret épaississement des régions intercapillaires et des parois qui n'ont plus d'aspect strié avec l'imprégnation argentique. La cellularite glomérulaire est normale et le reste du parenchyme rénal ne présente aucune altération. En microscopie électronique, les 4 glomérules observés sont considérablement moins altérés que sur la biopsie précédente. Certaines parois des capillaires sont redevenues normales ; d'autres ont un léger épaississement homogène ; d'autres enfin sont plus nettement épaissies, avec une lamina densa régulière et d'épaisseur normale, ayant sur son versant interne de petits dépôts clairs ou finement granuleux.

Plusieurs faits sont particulièrement frappants: il n'y a plus aucun dépôt extra-membraneux. Avec l'imprégnation argentique, il n'y a plus de matériel argyrophile anormal, en dehors de la lamina densa. Partout, la lamina rara externa est nettement visible. Enfin, les cellules épithéliales, souvent turgescentes, contiennent d'assez nombreuses vacuoles e et ont des pédicelles partiellement fusionnés. Les cellules endothéliales sont parfois hyperplasiées.

OBSERVATION N° 2 - Madame CHA... Fernande, née en 1910, commerçante, a eu, à 7 ans, une "néphrite aiguë" post-angineuse dont elle a complètement guéri. L'absence de protéinurie est régulièrement contrôlée au cours de la vie. Le dernier examen d'urines, négatif, remonte à 1951 (41 ans). A 25 ans et 31 ans, deux grossesses se sont déroulées normalement, sans protéinurie. A 41 ans, apparais-

sent des lombalgies droites et une pollakiurie nocturne.

En Janvier 1961 (51 ans), trois jours après la prise de comprimés de Phénylbutazone pour des cervicalgies et des dorsalgies, apparaissent des oedèmes qui font découvrir une protéinurie à 1,40 g/l.

La malade est hospitalisée du 16-10-1961 au 28-10-1961. Il existe des oedèmes discrets des membres inférieurs. La pression artérielle est à 11-7 et le fond d'oeil est normal. La protéinurie est à 3,40 g/24 h., l'hématurie à 140.000 hématies/minute et la leucocyturie à 2.800. L'uroculture est négative. La protidémie est à 57 g/l. La cholestérolémie est à 4,10 g/l. L'ionogramme est normal. La glycémie est à 0,78 g/l. L'urée sanguine est à 0,20 g/l et la clearance de l'urée à 80 ml/m. La numération formule est normale (4.380.000 hématies, 8.400 leucocytes et 260.000 plaquettes). La V.S. est à 97 à la première heure. Les réactions sérologiques de la syphilis sont négatives. La recherche de cellules L.E. est trois fois négative. Aucune infection focale n'est décelée.

Une première ponction-biopsie rénale est faite le 25-1-1961. Il y a 55 glomérules sur le fragment réservé à la microscopie optique. La seule anomalie est un très léger épaississement diffus des parois des capillaires. Ces parois, avec l'imprégnation argentique et sous immersion, semblent pour la plupart normales. Quelques-unes ont, en dehors de la membrane basale, de petits spicules argyrophiles (FIGURE). Le reste du parenchyme rénal est normal.

La microscopie électronique confirme le diagnostic de glomérulopathie à dépôts extra-membraneux, en mettant en évidence des dépôts électroniquement assez denses sur la face externe de certains segments des lamina densa (FIGURE). Un matériel analogue à la lamina densa s'interpose entre les dépôts.

Un traitement, associant régime désodé, predni-

sone (75 mg/j) et tétracycline (1,50 g/jour), est mis en oeuvre du 19-10-1961 au 25-11-1961. La protéinurie persiste à 3 g/24 h.

Devant cette cortico-résistance, une dose totale de 50 mg de méchloréthamine est administrée du 25-11-1961 au 5-12-1961, associée à de petites doses de prednisone (30, puis 15, puis 10 mg/jour). En décembre 1961, la protéinurie commence à décroître et atteint 0,07 g/24 h., le 20-2-1962.

En Mars 1962, alors que la patiente reçoit encore 10 mg/j. de prednisone, une poussée protéinurique survient (4,5 g/24 h.). La prednisone est poursuivie à la même dose ; la protéinurie régresse et se stabilise autour de 0,50/24 h., en quelques semaines.

En Février 1963, comme la protéinurie persiste, 8 mg/jour de chlorambucil sont ajoutés aux 10 mg/jour de prednisone.

En Juillet 1963, sous chlorambucil et prednisone, une nouvelle poussée protéinurique se produit : 4 g/24 h., et l'hématurie réapparaît : 11.000 hématies/minute.

En Octobre 1963, devant l'absence d'amélioration, la dose de chlorambucil est augmentée (12 mg/jour). 100 mg/jour de 6-mercaptopurine y sont ajoutés. Ce traitement est poursuivi aux mêmes doses pendant six mois, puis pendant six autres mois, à demi-doses.

La protéinurie diminue progressivement à partir de Novembre 1963 et disparaît en Novembre 1964. L'hématurie s'efface en quelques semaines.

La rémission complète, clinique et biologique, se maintient depuis cette date. En Mars 1967, la patiente est en excellent état ; sa pression artérielle est à 11-6 et la clearance de l'urée de 71 ml/mn.

Une deuxième biopsie rénale est alors faite : en microscopie optique, les 15 glomérules observés

sont normaux ou ont un épaississement très léger et irrégulier des régions intercapillaires. L'imprégnation argentique ne met en évidence aucune striation des parois (FIGURE). Les tubes et le tissu interstitiel sont normaux. Quelques artérioles ont des dépôts hyalins intimaux. Le cristal violet est négatif.

Les 5 glomérules lus en microscopie électronique n'ont plus aucun dépôt extra-membraneux. Certaines parois sont normales ; d'autres sont légèrement épaissies avec une lamina densa d'épaisseur normale recouvrant de petits dépôts clairs et finement granuleux en position endomembraneuse. Les cellules endothéliales ont une lamina fenestrata gonflée par endroits ; les pédicelles endothéliaux sont partiellement fusionnés (FIGURE).

b)- Nous rapportons également une troisième observation de glomérulopathie extra-membraneuse en rémission complète depuis douze mois. Les biopsies itératives ne montrent pas encore, dans ce cas, les signes histologiques d'une évolution favorable.

OBSERVATION N° 3 - Monsieur Gaston ROY..., employé à la SNCF, est né en 1918. A 20 ans, il a eu un rhumatisme articulaire aigu dont il a guéri sans séquelles. Des contrôles urinaires réguliers, au cours de visites systématiques, n'ont pas décelé de protéinurie avant Avril 1964.

A cette date, il a 2 g/l d'albumine dans les urines. En Octobre 1964, des oedèmes apparaissent. La protéinurie va persister tout au long de l'année 1965, atteignant 15 g/24 h. Ce n'est qu'en Décembre 1965 que le malade est hospitalisé à l'hôpital de Tours.

Le débit des hématies/minute est normal (5.000 H/mn). Le syndrome néphrotique est net : protides à 48 g/l, lipides 10 g/l. La V.S. est à 72-85. La

clearance uréique est à 81 ml/mn. La T.A. est à 13-8.

Une ponction-biopsie rénale, faite le 25-3-1966, permet de porter le diagnostic de glomérulopathie extra-membraneuse.

Une corticothérapie à doses insuffisantes (30 mg/90 kg) est mise en route au cours du mois de Décembre 1965. Elle entraîne une chute discrète de la protéinurie.

Le malade est alors adressé dans le service du Professeur MILLIEZ, où on entreprend un traitement immuno-dépresseur en Avril 1966, soit 2 ans après le début de la maladie.

Il comprend du chlorambucil à la dose de 0,2 mg/kg/jour, pendant 3 mois, associé à de faibles doses de prednisone sous forme de prednisone 0,25 mg/kg.

En Juillet 1966, la protéinurie a nettement diminué : 0,70 g/24 h.; cependant, une leucopénie à 2.300 globules blancs s'installe.

On diminue progressivement le chlorambucil, mais la protéinurie rechute pour atteindre 3,60 g/24 h. en Octobre 1966.

Le chlorambucil est alors repris à des doses plus fortes. Une deuxième période de leucopénie est obtenue en Février 1967. Le traitement immuno-dépresseur est poursuivi jusqu'en Avril 1967. A partir de cette date, tout traitement est interrompu. La protéinurie diminue progressivement et disparaît en Juillet 1967. Le syndrome néphrotique a disparu (Protides à 78 g/l - Lipides 9 g). La clearance uréique est à 71 ml/mn. La T.A. est de 14-9.

Une deuxième ponction-biopsie rénale est faite en Juillet 1967. Elle montre un aspect identique à celui de la première ponction-biopsie rénale.

Au mois de Mars 1968, le malade est en excellent état général. La protéinurie reste nulle. La clearance est de 57 ml/mn.

Une troisième ponction-biopsie rénale, pratiquée un an après le début de la rémission, en Mars 1968, ne montre pas encore les signes histologiques de guérison.

c)- Une quatrième observation de rémission complète après traitement immuno-dépresseur est celle de Claudine BOU...

Née en 1948, elle n'a jamais été malade. En Novembre 1963, à l'occasion d'un contrôle prévaccinal, on découvre une protéinurie à 14 g/l. Celle-ci est traitée pendant quatre mois par une corticothérapie à forte dose. La régression n'est que partielle et la malade est alors adressée au Professeur MILLIEZ, pour mise en route d'un traitement immuno-dépresseur.

Lors de son hospitalisation, le 3 Juin 1964, la protéinurie est à 5 g/24 h., avec un débit d'hématies par minute normal. La V.S. est à 5/17. La T.A., à 12-7.

Une ponction-biopsie rénale, faite le 3 Juin 1964, révèle des lésions de glomérulopathie extra-membraneuse.

Le 11 Juin 1964, la malade reçoit un traitement associant du chlorambucil (0,2 mg/kg/jour) au sulfate sz vinblastine et de la prednisone à faible dose (0,25 mg/kg/jour).

Mais, dès la deuxième injection de vinblastine, une cytopénie intense oblige à suspendre cette médication. Seul, le chlorambucil est poursuivi jusqu'en Septembre 1964. A cette date, devant la persistance de la protéinurie à 1 g/24 h., on décide d'associer

la 6-mercaptopurine à la dose de 1 mg/kg/jour, jusqu'en Décembre 1965.

En Janvier 1965, on arrête toute chimiothérapie. La prednisone est poursuivie quelque temps encore. La découverte d'une amygdalite chronique nécrosante oblige à pratiquer une amygdalectomie. Celle-ci semble avoir favorisé la régression de la protéinurie qui devient nulle en Octobre 1965. Cette rémission semble se maintenir à ce jour.

o
o o

COMMENTAIRES

Ces observations appellent deux sortes de commentaires :

- De quelle façon les lésions ont-elles régressé ?
- Quelle est la responsabilité du traitement immuno-dépresseur dans cette régression ?

1- Le mode de réversibilité des lésions.

Il est admis que les lésions des glomérulopathies extra-membraneuses sont irréversibles et même qu'elles augmentent souvent avec le temps, quand bien même la protéinurie diminue. Cette opinion unanime est due au fait que les rémissions complètes sont très rares et que les biopsies itératives publiées concernent toutes des patients qui restent protéinuriques.

Nos deux observations montrent que les lésions peuvent être largement réversibles en cas de rémission complète. Cette réversibilité est vraisemblablement très lente, car si elle est très nette chez les

deux patients biopsiés après plusieurs années de rémission complète, elle est inapparente chez un troisième patient, biopsié six mois seulement après la disparition de la protéinurie.

La réversibilité des lésions s'est faite, chez nos deux malades, d'une façon identique. Les lésions initiales frappent la partie externe des parois des capillaires : de gros dépôts situés en dehors de la lamina densa sont séparés et entourés par un matériel argyrophile apparemment identique à la lamina densa. Après plusieurs années de rémission complète, les quelques dépôts qui persistent siègent dans la partie interne de la paroi. Ces dépôts, très clairs et finement granuleux, sont situés en dedans de la lamina densa ; certains, entourés d'un peu de matériel argyrophile, d'autres directement en contact avec la lamina fenestrata de l'endothélium. Tout se passe comme si une nouvelle lamina densa s'était développée en dehors des dépôts, puis les avait progressivement rejetés en dedans de la paroi, cependant que le matériel pathologique devenait plus clair, diminuait de volume et finalement disparaissait. Les anses où ce phénomène est achevé sont normales ; celles où le processus n'est pas terminé ont encore de petits dépôts clairs en dedans de la lamina densa. Ce mode de guérison fait jouer un rôle important, sinon exclusif, aux cellules épithéliales dans la formation de la lamina densa. Des arguments topographiques, expérimentaux et embryologiques rendent d'ailleurs très vraisemblable la responsabilité des cellules épithéliales dans l'élaboration de la membrane basale.

Enfin, sur les biopsies de contrôle, les pédicelles restent partiellement fusionnés, alors que la protéinurie a disparu depuis plusieurs années. Cela prouve que la fusion des pédicelles n'est pas forcément la conséquence d'une fuite protidique importante à travers les capillaires glomérulaires. Car, si celle-ci existe, elle doit être très modérée, puisqu'elle ne déborde pas le pouvoir de réabsorption tissulaire.

2- Le rôle du traitement immuno-dépresseur dans la régression des lésions.

Nos observations et les données de la littérature ne permettent pas encore de répondre à cette question.

La responsabilité du traitement immuno-dépresseur dans les rémissions complètes que nous avons obtenues est possible, mais non prouvée. L'efficacité de ce traitement a toujours été lente et progressive.

Aucune rémission complète spontanée ne semble jamais avoir été observée.

Les corticoïdes paraissent en général inefficaces ou peu efficaces.

Dans la seule série où des rémissions complètes ont été obtenues avec une grande fréquence, les délais d'observation ne dépassent pas 2 ans et les critères diagnostiques histo-pathologiques ne sont pas donnés. Trop peu de cas ont été traités par les immuno-dépresseurs pour pouvoir apprécier leur efficacité. Le pronostic global de l'affection, dans la première décennie d'évolution, est diversement apprécié. Pour certains, la fonction rénale reste stable, cependant que la protéinurie s'atténue et se stabilise. Pour d'autres, une insuffisance rénale lentement progressive emporte 70 % des patients dans un délai de 7 ans.

En somme, les glomérulopathies extra-membraneuses semblent avoir, dans l'ensemble, une évolution relativement favorable à court terme ; mais leur pronostic lointain, au-delà de 10 ans, est vraisemblablement grevé d'une lourde mortalité par insuffisance rénale.

o

o o

OBSERVATION N° 5 - Elle revêt un double intérêt :

- d'une part, elle constitue sur le plan histologique un exemple typique de stade initial de glomérulopathie extra-membraneuse (Stade I) ;
- d'autre part, sur le plan thérapeutique, la malade est en rémission complète, depuis 8 mois, après chimiothérapie.

Annick TER... est née en 1951. Elle avait une énurésie jusqu'à l'âge de 10 ans. Elle souffre d'une photosensibilité marquée, se traduisant par un prurit avec sensation de brûlure dès la moindre exposition solaire.

Son père et son grand-père sont asthmatiques.

Sa néphropathie a débuté brutalement en Février 1967, à l'âge de 16 ans, par un syndrome néphrotique interne, clinique et biologique.

La protéinurie oscille entre 3 et 10 g/l. L'hypoprotidémie est nette à 42 g/l, sans hyperlipémie (L = 6,80 g/l). Les débits d'hématies et de leucocytes par minute sont normaux. Les ASO sont à 50 U.

Le 12 Avril 1967, la malade est mise à la prednisone à raison de 1 mg/kg/jour, soit 50 mg/55 kg pendant un mois, puis à doses dégressives pendant trois mois. Ce traitement est mal supporté et des signes d'hypercorticisme apparaissent. Le syndrome néphrotique s'atténue, mais persiste avec une protéinurie à 1 g/24 heures et des protides sanguins à 47 g/l.

C'est en raison de cette cortico-résistance partielle que la malade est adressée dans le service du Professeur MILLIEZ. Elle est hospitalisée du 10 Juillet au 27 Juillet 1967.

La malade est apyrétique. Elle pèse 55 kg pour 1 m.50. Sa diurèse est à 1 litre 500 par 24 heures. Sa T.A. est à 11-8.

La protéinurie non sélective varie entre 1,20g /24 h. et 3 g/24 h., sans hématurie. Les protides sont à 50 g/l avec un rapport A/G = 0,82. Les lipides sont à 5,25 g/l. Il n'y a pas d'insuffisance rénale (Cl U = 43 ml/mn non corrigée. Clearance de la créatinine = 77 ml/mn). Le complément est abaissé à 73 u/ml. La cystographie et l'UIV sont normales.

Par contre, il existe des foyers infectieux de la sphère ORL, à traiter.

Une ponction-biopsie rénale est faite en Juillet 1967 :

a)- Les glomérules (15 gl) paraissent normaux en microscopie optique, même avec les imprégnations argentiques et l'immersion.

b)- La microscopie électronique explique cette absence apparente de lésions et singulièrement l'absence de striation des parois : dans certaines anses, les dépôts extra-membraneux sont minuscules. Dans d'autres, ils sont beaucoup plus importants, mais restent localisés à certains segments des parois et ne sont pas, comme à un stade plus tardif, nettement séparés ou entourés par un matériel identique à la lamina densa. L'imprégnation argentique met en évidence des dépôts peu argyrophiles entre la ligne noire de la lamina densa et les cellules épithéliales. Ces dépôts ne sont pas cloisonnés ou enchâssés par du matériel argyrophile. Tout au plus existe-t-il, dans certains dépôts, de très fins spicules fortement imprégnés par l'argent.

Le risque est évidemment de classer de tels cas dans le cadre des glomérules optiquement normaux ou des lésions glomérulaires minimes, alors qu'il s'agit de glomérulopathies extra-membraneuses au stade initial.

Devant un tel résultat, on décide de reprendre la corticothérapie à la dose de 1 mg/kg et d'y associer le chlorambucil aux doses habituelles (0,2 mg/

kg/jour, soit 5 comprimés/jour).

Après trois mois de ce traitement, la protéinurie, qui oscillait entre 1 g et 1,50 g, devient nulle. Cette disparition semble coïncider avec l'installation d'une leucopénie à 2.700 globules blancs qui persistera environ 1 mois.

Le 18 Janvier 1968, tout traitement est arrêté. La rémission complète évolue ainsi depuis le 9-10-1967 jusqu'à ce jour.

OBSERVATION N° 6 - Elle constitue, comme la précédente, un stade initial de glomérulopathie extra-membraneuse qui a évolué favorablement sous immuno-dépresseur. Nous manquons cependant encore de recul pour affirmer la rémission complète.

Monsieur René NAT... est né en 1908 et n'a jamais eu aucune affection. La glomérulopathie débute chez lui en Avril 1967, par un oedème diffus (y compris laryngé). La protéinurie est à 2 g/24 h. sans hématurie. Les protides sont à 60 g/l. La T.A. est à 14-9. Le complément à 92 U/ml. La clearance de l'urée est de 45 ml/mn.

Le malade est hospitalisé dans le service du Professeur MILLIEZ pour ponction-biopsie rénale. Celle-ci révèle, comme dans le cas précédent, des glomérules optiquement normaux. Seule, la microscopie électronique permet de découvrir des dépôts extra-membraneux.

Un traitement par prednisone, à raison de 1 mg/kg, soit 70 mg/77 kg, s'avère vite inefficace. Le 9/XI/1967, on met en route un traitement immuno-dépresseur par azothioprine, 3 mg/kg/jour, soit 200 mg, associé à de petites doses de prednisone. Au bout de 3 mois de traitement, la protéinurie est devenue nulle.

o o

REMISSIONS INCOMPLETES

Dans les 5 observations de rémission incomplète que nous avons résumées dans le tableau ci-dessous, le diagnostic repose dans tous les cas sur la ponction-biopsie rénale. Il s'agit, le plus souvent, de forme typique de glomérulopathie extra-membraneuse, parfois de forme tardive.

Le traitement a toujours débuté par une corticothérapie précoce massive et prolongée. En respectant ces règles, on s'aperçoit, à la lecture du tableau ci-dessous :

- que, dans 3 cas, il existe une cortico-résistance partielle. La protéinurie baisse, mais ne disparaît pas. Il existe une dose seuil au-dessous de laquelle l'action antiprotéinurique n'est pas obtenue ;

- que, dans 2 cas, il y a cortico-résistance complète.

Dans tous les cas, la chimiothérapie dite immuno-dépressive a été employée. Elle semble, malgré ses inconvénients, donner des résultats encourageants qui ne peuvent être obtenus que par des mains expérimentées.

o o

HER...	1964	1/XI/1964 - 1/III/1965 1/III/1965 - 1/V/1965	30 mg/j/48 kg 50 mg/j/48 kg	7,50 --> 6,9 6,9 --> 0,50	Cortico-résistance partielle
CHR...	1958	1/IX/1958 - 1/XII/1959	40 mg/j/40 kg	3 --> 0,15	Cortico-résistance partielle
THU...	1966	20/V/1967 - 17/VII/1967	65 mg/j/65 kg 25 mg/j/65 kg	7 --> 1,50 ↗ 2,50	Cortico-résistance partielle
SAK...	1965	27/XI/1965 - 27/XII/1965	60 mg/j/60 kg	6 --> 5	Cortico-résistance
GAR...	1965	1/VII/1966 - 19/XI/1966	50 mg/j/57 kg	0,38 --> 3,30	Cortico-résistance

	AGE	P-B R.	Dates	Alb. /24 h.	H/mn	Pr.	Lip.	T.A.	TRAITEMENT
CHR... Marie-L.	11 ans	VIII/1958	VI/1958	3 g	580.000	57	10	11-6	-△C pendant 15 mois. - 1ère cure de méchlorothamine IV 1 mg/kg - 2me cure de méchlorothamine IV. - Chlorambucil, 0,2 mg/kg/j
		X/1961							
			1962	←					ARRÊT DU TRAITEMENT
	20 ans		1966	0,20 g.	200	-	-	12-7	
SAK... Bac.	34 ans	I/1966	IX/1965	6 g	6.600	38	14	13-7	-△C pendant 3 mois - Cyclophosphamide 11 injections de 200 mg I.V. - Sulfate de Vinblastine 4 inj. de 5 mg - Chlorambucil 0,2 mg/kg/jour, 6 mois, avec de faibles doses de Prednisone
			X/1966	←					ARRÊT DU TRAITEMENT
			X/1967	0,60 g	910	58	8	15-8	

HER... Chantal	17 ans	II/1966	XI/1964	7,50 g	43 000	61	10	14-9	- △ C pendant 5 mois - Chlorambucil 0,2 mg/kg/j + 6 Mercaptopurine 1-2 mg/kg/j pendant 12 mois
			XII/1967	1,50 g	N	50	7	12-7	- Azothioprine 3 mg/kg/j pendant 5 mois
CAR... Christian	16 ans	VI/1966	II/1965	4 g	N	74		13-7	- △ C pendant 3 mois
			VI/1967	0,62 g	N	N		-	- Azothioprine 3 mg/kg/j ARRÊT DU TRAITEMENT en Mars 1967
THUR... André	38 ans	IV/1967	XII/1966	12 g	62.980	52	12	18-10	- △ C pendant 6 mois
			IV/1968	0,50 g	4.200	57		14-8	- Azothioprine 3 mg/kg/j pendant 8 mois

ECHECS

Dans ce groupe, nous rangeons :

- 3 malades chez lesquels la corticothérapie s'est avérée inefficace et chez lesquels il n'a pas été possible de mettre en oeuvre une chimiothérapie correctement conduite ;

- 2 malades, en fait, ont reçu les deux types de médications. Ils constituent de véritables échecs du traitement de la glomérulopathie extra-membraneuse.

o o

	AGE	P.B.R.	Dates	Pr/24 h	H/mn	Pr.	Lip.	T.A.	Cl U.	Oedèmes	TRAITEMENT
JAC... Colette	56 ans	XI/1967	V/1966 XII/1966 XI/1967	0,10 g 1 g 2,50 g	61.600	45	11,40	15-8	30 ml	(+)	-△C 1 mg/kg/jour Malade perdu de vue
THI... Roger	45 ans	III/1967	X/1965 III/1967 V/1967	3 g 7 g 1 g		48	24 g	12-7	37 ml	(+)	-△C 1 mg/kg/jour entraîne au bout d'un mois une amélioration nette Malade perdu de vue.
ANG... Daniel	26 ans	III/1966	VI/1962 III/1966	9 g 9 g	75.000 440	60 48	14 8	15-9 15-9	65 ml "		-△C pendant 12 mois - Aggrav. de protéinurie
HEI... Maryv.	17 ans	IX/1960 V/1965	IX/1960 XI/1964 IV/1965 IX/1966 II/1967	18 g 13 g 8 g 5 g 8 g	3.770 2.450	37 55 52	12 10	13-7 16-10 15-10 15-9	75 ml	(+)	-△C 1 mg/kg/j 2 mois Echec -Chlorambucil 0,2 mg/kg/j, 5 mois. -2me cure de Chlorambucil 0,2 mg/kg/j, 5 mois.
ZAV... Elsa	25 ans	II/1967	IV/1967	5 g	2.500	52		15-9			-△C 1 mg/kg/j, 3 mois. Echec - Azothioprine, 3 mg/kg/jour

C O N C L U S I O N S

Les glomérulopathies dites extra-membraneuses sont définies par des critères morphologiques : l'existence, en microscopie optique ou électronique, de dépôts denses situés en dehors de la lamina densa.

De tels aspects peuvent s'observer au cours de certaines affections : lupus érythémateux, obstruction des veines rénales, parasitose, syphilis secondaire, diabète ; ce sont les glomérulopathies dites extra-membraneuses secondaires.

Lorsque aucune de ces causes n'est retrouvée, la glomérulopathie est primitive. C'est ce type de néphropathie que nous avons étudié.

L'étude de vingt dossiers de glomérulopathie dite extra-membraneuse primitive nous a permis de dégager les faits suivants :

= A un stade précoce (stade 1), il n'est pas possible de parvenir à un tel diagnostic avec la seule microscopie optique. Dans deux de nos observations, l'étude en microscopie électronique a permis le diagnostic de glomérulopathie dite extra-membraneuse, alors même que les glomérules étaient optiquement normaux et qu'il n'y avait pas de striation après imprégnation argentique. Il s'agissait de protéinurie permanente isolée avec ébauche de syndrome néphrotique sans insuffisance rénale ni hypertension artérielle. Ces deux cas cortico-résistants ont évolué favorablement sous immuno-

dépresseurs. Ainsi, certaines protéinuries avec lésions glomérulaires minimes sont peut-être des glomérulopathies dites extra-membraneuses à leur début.

= A un stade plus avancé (stade 2), l'aspect histologique est très caractéristique en microscopie optique :

- Aux colorations usuelles, les parois des capillaires de tous les glomérules sont régulièrement épaissies ; il s'y associe parfois un épaississement hyalin des espaces intercapillaires, mais pas ou peu de prolifération cellulaire.

- Sur les colorations argentiques, les membranes basales colorées en noir sont bordées, en dehors, par des dépôts bistres parsemés de petites formations argyrophiles en forme de massue à grosse extrémité externe, responsables de la striation si évocatrice.

En microscopie électronique, les dépôts denses, d'épaisseur inégale, non homogènes, sont particulièrement nets. Ces lésions, contrairement aux notions classiques, peuvent être réversibles en cas de rémission complète.

Le tableau réalisé est pratiquement toujours un syndrome néphrotique avec hématurie microscopique modérée ou importante sans insuffisance rénale ni hypertension artérielle.

Ces syndromes néphrotiques sont le plus souvent cortico-résistants. Sur seize malades traités, quatre rémissions complètes ont pu être observées sous traitement immuno-dépresseur. Dans deux de ces cas, nous avons pu constater, par des biopsies rénales itératives, une réversibilité des lésions.

= A un stade tardif, le diagnostic en micros-

copie optique est rendu très difficile par l'épaississement des parois qui ont perdu leur striation caractéristique. Seule, la microscopie électronique permet le diagnostic en montrant la persistance des dépôts englobés dans une membrane basale très épaissie.

Ces aspects ont été observés dans des syndromes néphrotiques anciens, évoluant depuis plusieurs années et dont certains avaient été reconnus antérieurement au stade 2.

L'évolution spontanée de la glomérulopathie dite extra-membraneuse ne nous a pas permis de noter de rémission complète, ce qui est en accord avec les observations des autres auteurs. Certes, une amélioration très lente semble se produire : les oedèmes disparaissent, la protéinurie diminue progressivement ; mais à lointaine échéance, le pronostic reste péjoratif et dans certaines de nos observations, au stade 3, apparaissent insuffisance rénale et hypertension artérielle.

Pour tenter d'éviter cette évolution, l'attitude suivante nous semble devoir être proposée :

- dépistage systématique de ce type de lésion par la biopsie rénale avec examen au microscope électronique ;

- mise en route du traitement immunodépresseur.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

P. MILLIEZ

B I B L I O G R A P H I E

ABRAMS E., FORLAND M. et SPARGO B.H.- Clinical pathologic correlations in idiopathic nephrotic syndrome with glomerular membranous change. (Abstracts).- Departments of Medicine and Pathology, University of Chicago, Illinois.

BARIETY J., LAGRUE G. et MILLIEZ P.- Les syndromes néphrotiques primitifs. Etude anatomo-clinique.- Rev. Prat., XVII, N° 13, 1967, p. 1861.

BARIETY J., LAGRUE G., FRITEL D. et MILLIEZ P.- Evolution ultrastructurale favorable de deux cas de glomérulopathie à dépôts extra-membraneux diffus.- A paraître - Presse Médicale.

BARIETY J., LAGRUE G., FRITEL D., SAMARCQ P. et MILLIEZ P.- Les divers aspects ultra-structuraux des glomérulopathies dites extra-membraneuses. (A paraître).

BERGER J., MICHIELSEN P. et GALLE P.- Les syndromes néphrotiques avec dépôts intermembrano-épithéliaux.- J. Urol. Néphrol. 67 : 52, 1961.

BERGER J., MONTERA H. de, GALLE P.- Etude de 100 biopsies de syndrome néphrotique.- Arch. Ana. Path. 1961, 9, p. 313.

BERGER J. et GANTER P.- Etude histo-chimique des

dépôts fibrinoïdes intraglomérulaires .- Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker - Flammarion, Paris, 1965, p. 158.

BERGER J., MONTERA H. de et HINGLAIS N.- Comment évoluent les lésions rénales des malades atteints de syndrome néphrotique.- Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker - Flammarion, Paris, 1966, p. 265.

BERGER J. et GALLE P.- Dépôts denses au sein des membranes basales du rein.- Presse Médicale, 20 Nov. 1963, 71, N° 49, p. 2351.

BERGER J., HINGLAIS N., MONTERA H. de- Dégénérescence des membranes basales glomérulaires.- J. Urol. Néphrol., Oct.-Nov. 1964, p. 760.

BREWER D.B.- Renal biopsy.- Arnold, London, 1964, p. 34.

CHURG J. et GRISHMAN E.- Subacute glomerulonephritis.- Amer. J. Path., 35 : 25, 1959.

CHURG J., GRISHMAN E., GOLDSTEIN M.H., YUNIS S.L. et PORUSH J.G.- Idiopathic nephrotic syndrome in adults. A study and classification based on renal biopsies.- New-England J. Med., 272 : 165, 1965.

DACHS S., CHURG J., MAUTNER W. et GRISHMAN E.- Diabetic nephropathy.- Amer. J. Path., 1964, 44 : p. 155.

DUCROT H., JUNGERS P., HINGLAIS N., MONTERA H. DE, GALLE P. et HAMBURGER J.- Les syndromes néphrotiques primitifs de l'adulte.- Les Syndromes Néphrotiques, XXXIVe Congrès Français de Médecine, Masson, Paris, 1963, p. 289.

FALLS W.F. Jr., FORD K.L., ASHWORT C.T. et CARTER N.W.- The nephrotic syndrome in secondary syphilis : report of a case renal biopsy findings.- Ann. Intern. Med. 1965, 63, p.1047.

FARGAR M.G., VERNIER R.L. et GOUD R.A.- An electron microscope study of the glomerulus in nephrosis, glomerulonephritis and lupus erythematosus.-

HABIB R., MICHIELSEN P., MONTERA H. de, HINGLAIS N., Galle P. et HAMBURGER J.- Clinical microscopic and electron microscopic data in the nephrotic syndrome of unknown origin.- Ciba Foundation Symposium on renal biopsy. Churchill, London, 1961, p. 70.

HAMBURGER J.- Le démembrement des glomérulites.- Revue Française Etude Clin. et Biol., Oct. 1961, N° 8, p. 753.

HARDWICKE J., BLAINEY J.D., BREWER D.B. et SOOTHILL J.F.- The nephrotic syndrome.- Proceedings of the 3nd International Congress of Nephrology, Washington, 1966. Karger, Basel/New-York,1967, Vol. 3, p. 69.

HEPTINSTALL R.H.- Pathology of the kindney. Churchill, London, 1966, p. 363.

JONES D.B.- Nephrotic glomerulonephritis.- Amer. J. Path., 33, 1957, p. 993.

KIMMELSTIEL P., OSAWA G. et BERES J.- Some glomerular changes by electron microscopy with predominant mesangial reaction.- Proc. 3rd Int. Cong. Nephrol., Washington, 1966, vol. 2, p.17.

KIMMELSTIEL P., KIM O.J. et BERES J.- Studies on

renal biopsy speriments with the aid of the electron microscope : II- Glomerulonephritis and glomerulonephrosis.- Amer. J. Clin. Path., 1962, 38, p. 280.

LAGRUE G., BARIETY J.,BOISDEFFRE B. de, MILLIEZ P.- Traitement des syndromes néphrotiques par les corticoïdes et les immuno-dépresseurs.- Médecine et Hygiène, 1968, N° 816, p. 293.

LAGRUE G., BARIETY J. et MILLIEZ P.- Traitement des syndromes néphrotiques primitifs.- Rev. Prat., T. XVII, N° 13, p. 1877.

LAGRUE G., BARIETY J., HALPERN B. et MILLIEZ P.- Le complément sérique dans les néphropathies.- Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 117, 1966, N° X, p. 985.

MOVAT H.Z. et MAC GREGOR D.D.- The fine structure of the glomerulus in membranous glomerulonephritis (lipoid nephrosis)in adults.- Amer. J. Clin. Path., 32, 1959, p. 109.

PIRANI C.L. et POLLAK V.R., PRITCHARD J.C. et BURNETT R.C.- Renal vein thrombosis : light and electron microscopic observations.

PIRANI C.L. et POLLAK V.E.- Longitudinal studies of renal biopsy.- Proc. 3rd int. Cong. Nephrol., Washington, 1966, vol. 2, p. 212.

POLLAK V.E., PIRANI C.L., SESKIND C. et GRIFFEL B.- Bilateral vein thrombosis. Clinical and electron microscopic studies of a case with complete recovery after anticoagulant therapy. - Ann. Internat. Med. 1966, 65, 1056-1071.

ROYER P., MATHIEU H. et HABIB R.- Les néphropathies

prolongées hématuriques.- Problèmes actuels de néphrologie infantile. Flammarion, Paris, 1963, p. 61.

SPARGO B.A. et ARNOLD J.D.- Golmerular extrinsic membranous deposit with the nephrotic syndrome.- Ann. New-York Acad. Sci., 1960, 86, p. 1043.

SPARGO B.A. et FORLAND M.- The differential diagnostics of glomerular ultrastructural lesions.- Proc. 3rd int. Congr. Nephrol., Washington, 1966, vol. 2, p. 33.